

氏名	竹 本 恭 彦
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 3868 号
学位授与年月日	平成12年12月27日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学 位 論 文 名	Increased JNK, AP-1, and NF- κ B DNA Binding Activities in Isoproterenol-Induced Cardiac Remodeling (イソプロテレノール負荷誘発心筋再構築におけるJNK活性、AP-1、 NF- κ B DNA結合活性の増加)
論文審査委員	主 査 教 授 吉川 純一 副主査 教 授 岩尾 洋 副主査 教 授 上田真喜子

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕イソプロテレノール負荷により心筋再構築が誘発される。心筋再構築が誘発される心筋細胞内シグナル伝達経路については、in vivoではいまだ明らかではない。そこで今回著者はイソプロテレノール負荷モデルにて、心筋再構築関連mRNAの発現、それらmRNAの発現に影響する転写因子のAP-1、NF- κ Bさらにはその転写因子の活性化に影響するJNK、ERK等の活性化の有無について検討した。

〔対象〕8周令のmale Wistar ratを用い、その背部に経皮的にosmotic minipumpを植え込み、そして以下の3群に分けた：1) 生理食塩水持続注入群、2) 0.5mg/kg/dayでのイソプロテレノール持続注入群、3) 3.0mg/kg/dayでのイソプロテレノール持続注入群。各群において、以下の測定を行った（各n=5）。

〔方法〕上記各群において、6時間、12時間、24時間、2日、3日、7日の持続注入を行い、各タイムポイントにおいて、JNK、ERK活性、AP-1、NF- κ B DNA結合活性、ANP、 α -skeletal actin、 α -cardiac actin等のmRNAの発現を検討した。

〔結果〕JNKのみが2、3群で活性化され、24時間でピークとなり、以後漸減した。ERKは有意な変化を示さなかった。AP-1 DNA結合活性も2、3群で増加し、24時間でピークとなり、以後漸減した。NF- κ B DNA結合活性は、3群でのみ増加し、2日後にピークを示し、以後漸減した。ANP、 α -skeletal actinのmRNAは増加し、2日後にピークを示し、以後漸減した。 α -cardiac actinは有意な変化を示さなかった。

〔結語〕イソプロテレノール負荷誘発心筋再構築には、JNK、AP-1が主たる役割を果たしていると考えられたが、NF- κ Bも一部関与していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

イソプロテレノール負荷により、心肥大とそれに伴う心筋間質線維の増生、すなわち心筋再構築が誘発されるが、その心筋細胞内シグナル伝達経路については、in vivoではいまだ明らかではない。本研究は、イソプロテレノール負荷モデルにて、心筋再構築関連mRNAの発現、それらmRNAの発現に影響する転写因子のAP-1、NF- κ B、さらにはその転写因子の活性化に影響するJNK、ERK等の活性化の有無につき検討したものである。

本研究では、8周令のmale Wistar ratを用い、その背部に経皮的にosmotic minipumpを植込み、1) 生理食塩水持続注入群（n=5）、2) 0.5mg/kg/dayでのイソプロテレノール持続注入群（n=5）、3) 3.0mg/kg/dayでのイソプロテレノール持続注入群（n=5）、の3群に分け検討した。各群において、6時間、

12時間、24時間、2日、3日、7日の持続注入を行い、各タイムポイントにおいて、JNK、ERK活性、AP-1、NF- κ B DNA結合活性、24時間、2日、7日にANP、 α -skeletal actin、 α -cardiac actin等のmRNAの発現を検討した。その結果、JNKが2)、3)群で活性化され、24時間でピークとなり、以後漸減した。ERKは有意な変化を示さなかった。AP-1 DNA結合活性も2)、3)群で増加し、24時間でピークとなり、以後漸減した。NF- κ B DNA結合活性は、3)群でのみ増加し、2日後にピークを示し、以後漸減した。ANP、 α -skeletal actinのmRNAは増加し、2日後にピークとなり、以後漸減した。 α -cardiac actinは有意な変化を示さなかった。以上より、イソプロテレノール負荷誘発心筋再構築には、JNK、AP-1が主たる役割を果たしていると考えられたが、NF- κ Bも一部関与していることが示唆された。

心筋肥大、そして心筋再構築は、心不全や突然死の主たる要因のひとつであり、心筋再構築の機序の解明は心臓死を減少させるために臨床上大変重要である。本研究は、 β 受容体刺激により心筋肥大、心筋再構築が引き起こされる機序を示唆したものであり、今後心筋肥大、さらには心筋再構築の新たな治療法の開発、さらには心肥大、心筋再構築による心臓死の減少に寄与する点は少なくないと考えられる。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められた。